# Lancement de l’étude RespiSTim SLA. Parlez en à votre neurologue !

*Jésus Gonzalez-Bermejo, Capucine Morelot-Panzini, François Salachas, Gwendal Lemasson, Claude Desnuelle, Marie Hélène Soriani, Charles Hugo Marquette, Guillaume Nicolas, Nicole Meslier, Olivier Martinaud, Antoine Cuvelier, Fausto Viader, Laurence Carluer, Pierre Moirot, William Camu, Nicolas Pageot, Raul Juntas-Morales Olivier Jonquet, Maurice Giroud, Aurélie Catteau, Claudio Rabec, Véronique Danel-Brunaud, Thierry Perez, Nadia Vandenberghe, Emmanuel Broussolle, Christophe Vial, Pierre Le Cam, Sophie Pittion, Bruno Chenuel, André Cornette, Philippe Corcia, Pascal Magro, Pascal Cintas, Kamila Sedkaoui, Annie Vershueren, Armelle Monnier Finet, Marie Celine Fleury, Romain Kessler, Pierre Clavelou, Annick Greil, Philippe Couratier, François Vincent, Jean Christophe Antoine, Jean Philippe Camdessanche, Isabelle Court Fortune, Ivan Kolev, Myriam Niel-Durez, Gaelle Bruneteau, Pierre François Pradat, Nadine Le Forestier, Thimothée Lenglet, Julien Lagarde, Marjolaine Georges, Vincent Meininger, Thomas Similowski.*

**Le programme national Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), l’ARSLA et la Fondation Thierry Latran, ont décidé de financer, à hauteur de 900 000 €uros, un protocole de recherche clinique sur la stimulation phrénique implantée au niveau du diaphragme au cours de la SLA.**

**Cette étude appelée RespiStimSLA cherchera à répondre à la question si la stimulation phrénique implantée peut retarder le recours à la ventilation non-invasive, elle ouvre les inclusions en ce mois de septembre 2012 à Paris, puis rapidement dans tous les Centres SLA de France.**

Il portera sur **74 patients** et sera par nature exclusivement français. Le recrutement aura une base nationale, chaque centre SLA est effectivement partenaire de ce protocole.
Cet essai a pour objectif de reculer le moment auquel il faut mettre en place une assistance respiratoire. En effet, l'assistance ventilatoire au cours de la SLA a d'importants bénéfices, mais elle a aussi des inconvénients et représente une contrainte importante pour les patients et leur aidants. Pouvoir y recourir le plus tard possible représenterait un progrès. Pour répondre à cette question, **les implantations devront avoir lieu très tôt dans le cours évolutif de l'atteinte respiratoire, dès les premiers signes d'altération de celle-ci.**
Votre neurologue vous le proposera ainsi de participer, dès les premières consultations, si un début d’atteinte respiratoire est suspecté.

*(Le protocole est détaillé ci-dessous)*

**1 ) Quel est le but de cette recherche ?**

Cette recherche porte sur la stimulation du diaphragme dans la SLA (le terme technique est "stimulation phrénique implantée", parce que c'est le nerf "phrénique" qui commande le diaphragme). Le diaphragme est le muscle le plus important de la respiration et nous souhaitons vérifier si sa stimulation peut le maintenir.

Il est proposé de participer à cette recherche quand le bilan respiratoire révèle qu'il existe une atteinte respiratoire tout à fait débutante, illustrée par une diminution de la quantité d'air déplacé entre une inspiration maximale et une expiration maximale (le terme technique "capacité vitale", souvent abrégé "CV" ; sera alors inférieure à 80% de la normale).

La SLA se complique fréquemment au cours de son évolution d'une dégradation de la fonction des muscles respiratoires, dont le diaphragme. Cette atteinte peut entraîner une insuffisance respiratoire, ce qui a une grande importance pour le pronostic de la maladie.

L'atteinte des muscles respiratoires au cours de la SLA entraîne des difficultés respiratoires (essoufflement, le terme technique est "dyspnée") qui à leur tour ont un retentissement sur le sommeil dont la qualité se détériore.
Actuellement, lorsque cette complication de la maladie survient, la prise en charge consiste en une assistance respiratoire, ou ventilation assistée, que l'on administre le plus souvent au moyen d'un masque (le terme technique est "ventilation non invasive", abrégé "VNI") ou d'une trachéotomie (orifice directement dans le cou). Cette assistance respiratoire est très efficace sur les symptômes : elle soulage l'essoufflement et permet une amélioration du sommeil, ce qui améliore considérablement la qualité de vie. Elle n'empêche pas l'évolution de la maladie cependant, et généralement il est nécessaire de l'utiliser de plus en plus longtemps au cours de la nuit et de la journée. Il serait important de pouvoir retarder le moment de la maladie où le recours à l'assistance ventilatoire devient nécessaire.

Pour cela, une voie de recherche possible est de stimuler le diaphragme au moyen d'électrodes implantées dans ce muscle. En effet, la SLA n'atteint pas tout le diaphragme en une seule fois, mais cette atteinte est au contraire hétérogène. Il est donc possible d'améliorer la fonction des fibres du muscles qui ne sont pas encore malades et ainsi de préserver une action globale du muscle satisfaisante plus longtemps. Une étude exploratoire internationale a été conduite sur

120 patients américains et français entre 2006 et 2011. Cette étude a montré que la stimulation du diaphragme au cours de la SLA permettait, chez certains patients, d'améliorer la qualité du sommeil, de ralentir la dégradation de la fonction diaphragmatique, et peut-être de prolonger l'espérance de vie. Certains résultats de ce travail (sur le sommeil) ont fait l'objet d'un article dans une revue scientifique. D'autres résultats (sur l'espérance de vie) ont conduit l'agence officielle des produits de santé des USA (la "Food and Drug Administration", FDA) à autoriser l'utilisation de la stimulation phrénique implantée en addition au traitement de la SLA dans des formes très avancées de celle-ci, nécessitant une assistance ventilatoire.

Parmi les patients qui ont participé à cette étude, certains n'avaient pas encore d'assistance ventilatoire au masque (VNI) au moment de l'implantation des stimulateurs du diaphragme. Il a été observé chez quelques patients que le moment ou la VNI devenait nécessaire était plus tardif que ce qui est habituel dans notre expérience. A partir de ce constant, l'hypothèse de la recherche est que la stimulation phrénique implantée mise en place précocement au cours de la SLA peut permettre de retarder recours à la ventilation au masque.

Pour répondre à cette question, il est prévu d'inclure *74* personnes présentant une sclérose latérale amyotrophique avec une atteinte respiratoire débutante, dans des établissements de soins des centres SLA officiels ou associés en France, situés dans les villes de Paris, Bordeaux, Nice, Rouen, Angers, Caen, Montpellier, Dijon, Lille, Lyon, Nancy, Tours, Toulouse, Marseille, Strasbourg, Clermont Ferrand, Limoges, Saint Etienne, Saint Brieuc.

**2 ) En quoi consiste la recherche ?**

Dans la recherche proposée, nous allons comparer le délai de recours à la VNI selon que le diaphragme est ou non stimulé à un moment précoce de l'atteinte respiratoire.

Des électrodes de stimulation seront implantées dans le diaphragme (diaphragme droit et diaphragme gauche) dès le moment où une anomalie de la fonction respiratoire aura été constatée, **même si elle n'entraîne aucun symptôme respiratoire**, et alors qu'elle est encore beaucoup trop modeste pour nécessiter une assistance ventilatoire au masque.

Un tirage au sort permettra de déterminer si le diaphragme sera ensuite effectivement stimulé ou si la stimulation sera "factice". Ni le malade, ni le médecin ne sauront dans quelle

catégorie le tirage au sort vous aura placé. Le stimulateur doit être mis chaque jour, à plusieurs reprises, pour réaliser des séances de stimulation destinée à entraîner le diaphragme. Cette procédure sera poursuivie pendant toute la durée de l'étude. La surveillance médicale de la fonction respiratoire sera celle qui est normalement effectuée chez tous les patients atteints de SLA, avec cependant un certain nombre d'examens supplémentaires qui vous expliqués.

Lorsque cette surveillance mettra en évidence le fait que la malade a besoin d'une assistance ventilatoire au masque, si cela arrive, la malade continuera à utiliser le stimulateur puisque les données actuelles suggèrent qu'il y a un bénéfice à le faire dans cette circonstance. Bien sur, à ce moment là, quelque soit la stimulation que vous ayez précédemment reçue, une stimulation réelle sera mise en route.

**3 ) Quel est le calendrier de la recherche ?**

**Quelle est la durée de la participation ?**

- La recherche durera *6* années mais la participation d'un malade sera de *48* mois maximum.
- L'étude comportera 2 phases :
- La première phase durera au maximum 24 mois de l'implantation du stimulateur jusqu'à la nécessite de passage sous ventilation non invasive.
- La deuxième phase durera 24 mois, elle démarre au moment du passage sous VNI (ou 24 mois après l'implantation.).

**Quel est le calendrier de la recherche ?**

Une fois le consentement signé, un rendez-vous est organisé pour compléter le bilan respiratoire dans le centre coordonnateur à Paris *(voir plus bas).*

Si ce bilan montre que le malade ne présente pas de critère contre indiquant la chirurgie, l'implantation sera réalisée dans le service de chirurgie générale du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix. Il s'agit d'une chirurgie simple, que l'on réalise au cours d'une "coelioscopie" c'est à dire par voie abdominale sans réaliser d'incision importante de la peau. La durée de l'opération elle-même, qui a, bien sûr, lieu sous une anesthésie générale est d'environ 1 heure. Elle comporte peu de risques. Lors de cette intervention, le chirurgien gonfle le ventre avec du gaz carbonique pour bien voir et avoir de la place pour implanter les électrodes. Un peu de ce gaz peut diffuser dans l'enveloppe des poumons (que l'on appelle la

plèvre). Cette complication est rare, elle n'entraîne pas de conséquence importante et ne nécessite pas d'intervention spécifique car le gaz se résorbe rapidement tout seul. Si elle survient, le malade doit rester en surveillance à l'hôpital un peu plus longtemps que normalement. La durée normale d'hospitalisation est de 48 heures, après quoi le malade peut retourner à domicile et reprendre son activité normale. La stimulation du diaphragme sera mise en route dès le lendemain de l'intervention.

**Description du stimulateur :** Cette stimulation est réalisée au moyen de 4 électrodes qui sont implantées dans le diaphragme au cours de la chirurgie décrite ci-dessus. Ces électrodes sont reliées par des fils qui traversent la peau à un boitier externe qui fournit l'énergie nécessaire à la contraction. Ce boîtier est très simple d'usage pour le malade car il ne comporte qu'une fonction d'allumage et d'extinction. Il peut être connecté à l'hôpital à une console de réglage pour adapter les réglages à l'obtention d'une stimulation qui convienne à chaque cas. Il est possible que le malade éprouve

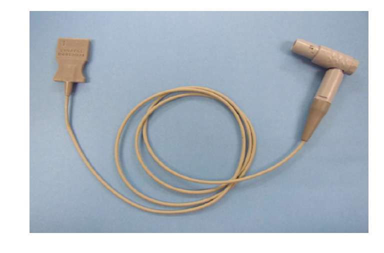
Des douleurs modérées lors de la stimulation, en particulier au niveau des épaules, parce que le nerf phrénique qui commande le diaphragme est aussi responsable de la sensibilité à ce niveau. Si c'est le cas il est important que vous le signaliez dès la mise en route de la stimulation car des réglages simples permettent de supprimer le problème dans la quasi-totalité des cas

L'utilisation et l'entretien du système ne nécessitent que le nettoyage et la désinfection réguliers de la peau au niveau de la sortie des fils, le remplacement du pansement protecteur à un intervalle de quelques jours, le remplacement de la batterie (après environ 500 heures d'utilisation), et la connexion du câble avant chaque utilisation. Ces éléments sont décrits en détail dans un mode d'emploi fourni avec l'appareil.

**Les illustrations ci-dessous décrivent les trois composantes du stimulateur diaphragmatique.**



**1. électrode implantée**

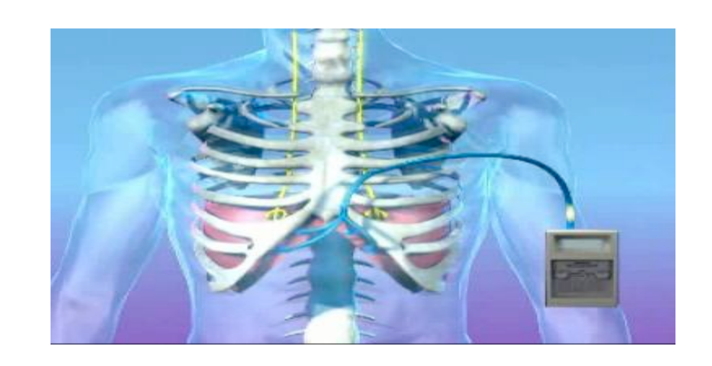


**2.connecteur**









**3. boîtier de stimulation (à gauche, face avant ; à droite, face arrière)**

**4 ) Vue d'ensemble du système**

**Quelle est la fréquence des visites ?** Après l'implantation, le malade est surveillé tous les 6 mois par son neurologue comme cela est recommandé au cours de la SLA par la Haute Autorité de Santé. Ce suivi comporte la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires. Il comporte également la réalisation d'un prélèvement de sang dans une artère, généralement au niveau du poignet, pour pouvoir mesurer la quantité d'oxygène et de gaz carbonique dans le sang. Il comporte enfin un enregistrement de l'oxygénation pendant la nuit, à l'aide d'un capteur à infrarouges posé sur un doigt (le terme technique est "oxymétrie nocturne"), pour détecter d'éventuelles diminutions de la ventilation pendant le sommeil ; cet examen est réalisé à domicile.

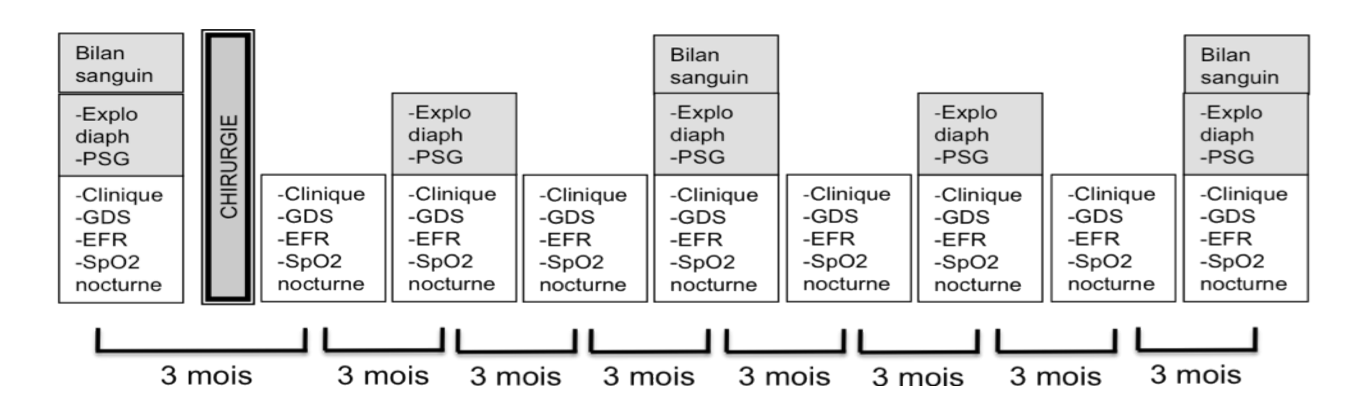
Le malade doit se rendre dans le centre de référence à Paris tous les 6 mois, pour un bilan identique à  celui réalisé avant l'implantation. Ce bilan, d'une durée de 24h, consistera en une exploration fonctionnelle respiratoire plus complète, une exploration électrophysiologique du diaphragme (voir description plus bas) et un enregistrement du sommeil (voir description plus bas), et si besoin un réglage du stimulateur.

Ainsi, le malade reste surveillé sur le plan respiratoire tous les 3 mois, soit par les médecins de Paris, soit par les médecins de votre ville, en alternance**. Si au cours de l'un de ces bilans trimestriels il est constaté que le malade présente les critères qui font normalement mettre en route une assistance ventilatoire au masque, alors cette ventilation sera mise en route.** Comme cela a été indiqué plus haut, quelque soit la stimulation eu précédemment, une stimulation réelle sera démarrée, et le malade pourra continuer à l'utiliser sous VNI. Le malade continuera ensuite d'être suivi au rythme normal de suivi des patients placés sous VNI. Ce suivi se fera dans son centre habituel. Il sera alors juste demandé au participant de

répondre à des appels téléphoniques semestriels destinés à suivre l'évolution de l'état respiratoire.

Il est important de souligner que la décision de mise en route de la VNI sera prise par un comité médical indépendant de l'étude à qui votre bilan respiratoire sera soumis à chaque fois. Cette décision repose sur plusieurs éléments, qui comprennent les symptômes respiratoires éprouvés ainsi que l'évaluation de la qualité du sommeil, la mesure de la capacité vitale (l'assistance ventilatoire est généralement débutée quand elle est inférieure à 50%), des mesures de pressions produites lors de certains efforts (en particulier l'effort de reniflement maximal qui fait partie des épreuves respiratoires de suivi de la SLA), et des résultats de l'oxymétrie nocturne.

*Le calendrier de ces examens est résumé dans la figure ci dessous*




**5 ) Quels sont les traitements autorisés et non autorisés ?**

Le fait de participer à cette recherche n'entraîne pas de restriction particulière sur les traitements que vous pouvez suivre ni sur les examens que vous pouvez être amenés à subir, que ce soit pour la SLA ou pour toute autre raison. Seule l'imagerie par résonance magnétique ("IRM") peut poser des problèmes et devra faire l'objet d'une discussion spécifique avant sa réalisation.

Certains médicaments peuvent diminuer l'efficacité de la stimulation parce qu'ils ont des effets sur la transmission des informations des nerfs aux muscles. Nous vous en fournirons la liste, qui devra être communiquée à tout médecin qui vous prescrirait un nouveau médicament. Ces médicaments ne sont pas contre-indiqués et pourront être utilisés s'ils sont

nécessaires, mais ils devront être signalés pour être pris en compte lors de l'interprétation des données.

**6 ) Quels sont les risques prévisibles de cette recherche ?**

L'ensemble des examens réalisés pour l'inclusion dans l'étude et le suivi (épreuves fonctionnelles respiratoires, gaz du sang artériel, explorations diaphragmatiques, oxymétrie nocturne, polysomnographie...) sont des examens déjà utilisés en routine, qui ne comportent quasiment aucun risque même si quelques désagréments peuvent survenir (hématome lors du prélèvement de sang artériel, saignement de nez, nausées ou quintes de toux lors de la mise en place des sondes au cours de l'exploration diaphragmatique...).

L'intervention de mise en place des stimulateurs diaphragmatiques comporte, comme toute opération, des risques anesthésiques, des risques chirurgicaux, et des risques post-opératoires. L'anesthésie nécessaire pour l'implantation des stimulateurs diaphragmatiques est simple et de courte durée, mais par précaution, le malade ne sera pas opéré s'il existe le moindre élément, lié à la SLA ou à une autre origine, qui laisse prévoir qu'elle puisse entraîner des complications. Les risques chirurgicaux sont peu importants, s'agissant d'une coelioscopie et non pas d'une intervention abdominale "classique" qu'on appelle laparotomie (voir plus haut). La mise en place des aiguilles dans le diaphragme pourrait théoriquement entraîner des lésions musculaires, mais ces aiguilles sont très fines, et aucun accident de ce type n'a été décrit jusqu'à présent (sur 88 cas publiés en 2009). Il n'y a par ailleurs aucun risque de lésion des nerfs phréniques, parce que les électrodes sont mises en place dans le muscle et ne viennent pas au contact des nerfs.

Le gaz carbonique qui est utilisé pendant la coelioscopie pour gonfler le ventre peut diffuser dans le thorax et s'introduire dans l'enveloppe qui entoure les poumons et que l'on appelle la plèvre (le terme technique pour décrire cette complication est "capnothorax"). Ceci arrive souvent au cours des coelioscopies, quelles que soient les raisons pour lesquelles elles sont réalisées. Cette complication est mineure. Elle est systématiquement recherchée par la réalisation d'une radiographie des poumons à la fin de l'intervention.
S'il y a effectivement du gaz dans le thorax, il peut être aspiré par le chirurgien avant la fin de l'intervention. Dans ce cas, une surveillance de 24 h à l'hôpital peut être nécessaire.

Après l'intervention, la stimulation diaphragmatique proprement dite ne comporte pas de risque particulier. La survenue d'infections au niveau du site opératoire est une possibilité, mais l'expérience acquise jusqu'à présent a montré que ce risque était tout à fait exceptionnel. Si une infection survient, et que des traitements locaux et par antibiotiques ne permettent pas de la guérir, les électrodes seront enlevées et la participation à l'étude sera interrompue. Ceci ne s’est encore jamais produit.

**7 ) Quelles sont les éventuelles alternatives médicales ?**

Il n'existe à ce jour aucun traitement qui puisse ralentir la dégradation de la fonction du diaphragme au cours de la SLA, et donc pas d'alternative à la stimulation phrénique implantée avant que le recours à le VNI ne soit nécessaire.

**8 ) Questions/Réponses :**

| Questions | réponses |
|---|---|
| **Si je tombe dans le groupe stimulation factice, je suis désavantagé, je risque en plus de me faire opérer pour rien.** | Non, pour deux raisons :<br>- A ce jour il n’y a aucune preuve que stimuler le diaphragme tôt est efficace, on pourrait même imaginer que c’est délétère.<br>- Il existe par contre des données qui montrent que la survie est prolongée et le sommeil amélioré quand le stimulateur est mis en place au stade d’hypoventilation alvéolaire, or à ce stade l’étude sera terminée et vous recevrez une stimulation efficace. En plus vous aurez bénéficier de la chirurgie dans de meilleures conditions car plus précocement. |
| **Le stimulateur est implanté dans le cadre d’un protocole en France alors qu’il est déjà remboursé aux USA** | Le stimulateur est remboursé temporairement aux USA, en attendant le résultat d’études complémentaires, dans le cadre d’un dossier |

| | |
|---|---|
| | dit « humanitaire ». Ce dossier est consultable sur ce lien (lien)<br>Mais aux USA, le stimulateur est remboursé au stade d'hypoventilation alvéolaire, c'est à dire à un stade où tous les malades de notre protocole recevront une stimulation effective. Ce protocole permet donc d'avoir les mêmes avantages que les patients américains, mais avec un moindre risque (opération plus précoce) |
| **Je ne peux pas participer au protocole. Comment pourrais je bénéficier quand même de la stimulation phrénique diaphragmatique ?** | La stimulation phrénique par voie abdominale a l'autorisation d'être implantée en France, mais en l'absence de preuves suffisantes d' »fficacité, elle n'est pas remboursée. Un dossier de remboursement à titre « compassionnel » est déposé depuis fin 2011 auprès de l'HAS pour essayer de propsoer ce traitement aux malades hors du protocole.<br>Même si, en théorie, il est autorisé de se faire implanté ce stimulateur en France, il est déconseillé de le faire en l'absence de suivi organisé et en raison du risque à ne jamais négliger de la chirurgie dans des mains non expérimentées. |
| **Je ne sens rien quand j'allume le stimulateur, je suis donc tombé dans le groupe « factice »** | Pas obligatoirement, les réglages sont les mêmes pour tout le monde, et sont programmés dès le départ pour être confortables et sans douleur. Le choix entre le traitement dit « efficace » et le traitement dit « factice » se fait sur le câble qui va limiter la stimulation envoyée vers votre diaphragme dans le cas de la stimulation |

| | |
|---|---|
| | « factice ». Une sensation peut être ressentie par certains, dans ce cas, si elle est inconfortable, les réglages seront modifiés. |
| **Je ne veux plus suivre le protocole, donc je ne recevrai jamais un câble efficace** | Si vous arrêtez le protocole nous continuerons, si vous l'acceptez de vous suivre par téléphone et nous vous demanderons quand même d'aller voir votre neurologue et/ou pneumologue régulièrement pour vérifier que vous n'avez pas besoin de ventilation mécanique. Si vous avez besoin de ventilation mécanique, nous pourrons vous envoyer un câble efficace.<br>Si vous n'acceptez pas de suivi téléphonique, effectivement, nous n'aurons aucun moyen de vous envoyer un câble efficace. |
| **Si je suis inclus dans ce protocole, je risque d'être exclu d'un essai médicamenteux** | Notre protocole n'interdit pas d'être inclus dans un autre essai. Par contre nous ne pouvons pas confirmer que l'autre protocole n'interdira pas les malades sous stimulateurs |
| **Si je suis sous stimulateur, cela devient un handicap en plus à cause des électrodes qui sortent de la peau** | Ces électrodes qui sortent de la peau n'empêchent aucune des activités déjà faites. Elle n'empêchent pas de se baigner, de prendre des douches, d'être sur une plage, de poursuivre une relation sexuelle etc…<br>Effectivement, elles restent visibles si vous êtes dévêtu, mais peuvent parfaitement être cachées sous un pansement. |
| **Le neurologue me demande si je veux profiter de l'opération pour poser une gastrostomie, pourtant je mange normalement** | Dans la SLA, il existe parfois une évolution nutrionnelle qui empêche de se nourrir convenablement, il faut alors proposer une gastrostomie (tuyau directement dans l'estomac, donc un orifice, appelé « bouton », ressort à la peau, comme un |

| | |
|---|---|
| | deuxième nombril). L'avantage de l'avoir très précocement est que vous éviterez pour toujours d'être en situation de carence nutritionnelle. Il est vrai que vous n'en aurez peut être jamais besoin. Cette gastrostomie se fait en dehors du cadre du protocole, et votre neurologue pourra vous en dire plus. |
| **Je risque de devenir trop faible pour me déplacer à Paris tous les 6 mois** | Nous perdrons des données importantes, mais le protocole a prévu cette situation. Il sera très important, dans ce cas, de revoir votre neurologue et pneumologue tous les 3 mois pour vérifier si vous avez besoin de ventilation mécanique, nous récupérerons les données à ce moment là. |